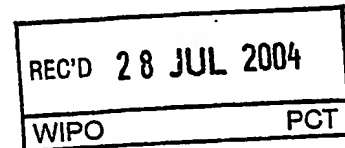


证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日: 2003.08.18

申 请 号: 03132373.1



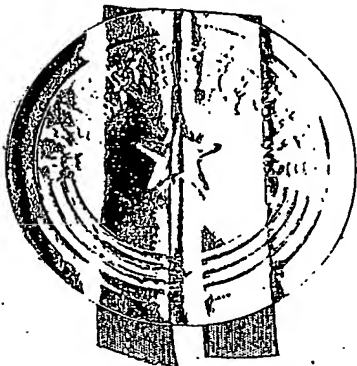
申 请 类 别: 发明

发明创造名称: 超声微泡造影剂形成毛细血管栓塞制备肿瘤药物的用途

申 请 人: 吴巍

发明人或设计人: 吴巍

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



中华人民共和国
国家知识产权局局长

王景川

2004 年 6 月 21 日

权利要求书

1、超声微泡造影剂形成毛细血管栓塞制备肿瘤药物的用途，其特征是将超声微泡造影剂注入的方式作为形成毛细血管栓塞剂，从而作为肿瘤药物，在需要形成毛细血管栓塞的部位用超声波进行贴近照射，选择性诱导形成区域毛细血管栓塞。

2、由权利要求 1 所述的超声微泡造影剂形成毛细血管栓塞制备肿瘤药物的用途，其特征是采用低能量和低频率的超声波。

3、由权利要求 1 所述的超声微泡造影剂形成毛细血管栓塞制备肿瘤药物的用途，其特征是可以使用超声微泡造影剂进行的药用的范围是：氟碳微泡造影剂，生理盐水制微泡造影剂以及如下超声微泡造影剂：

- 1) Alburnex 人体白蛋白包膜气泡液体 (Molecular Biosystems Inc. USA),
- 2) fso69 包膜气泡液体 (Molecular Biosystems Inc. USA),
- 3) SHU454 半乳糖气泡液体 (ScheringAG German),
- 4) SHU508 半乳糖气泡液体 (ScheringAG German),
- 5) QW3600 微泡造影剂 (Sonus Pharmaceuticals Cosla Mesa).

4、由权利要求 1 所述的超声微泡造影剂形成毛细血管栓塞制备肿瘤药物的用途，其特征是超声微泡造影剂注入后以低能量和低频超声波处理时间在 0.5-60 分钟。

5、由权利要求 1 所述的超声微泡造影剂形成毛细血管栓塞制备肿瘤药物的用途，其特征是在 CT 或 B 超引导下或目直视下选择诱导区域。

6、由权利要求 1 所述的超声微泡造影剂形成毛细血管栓塞制备肿瘤药物的用途，其特征是超声波采用低能量和低频率，频率范围 20-50kHz，超声换能器的输出功率约为 1-100W。

7、由权利要求 1 所述的超声微泡造影剂形成毛细血管栓塞制备肿瘤药物的用途，其特征是超声微泡造影剂的注入量为：1-10ml/Kg 体重。

8、由权利要求 1 所述的超声微泡造影剂形成毛细血管栓塞制备肿瘤药物的用途，其特征是用于治疗各种恶性肿瘤、良性肿瘤、原因不明的新生物、赘生物，以及治疗性梗塞作用于小血管、深部血管，包括 肝脏、肾脏、脾脏、胰腺、乳房、前列腺、子宫、子宫颈、输卵管、甲状腺、皮下软组织、肌肉、胸腹壁、鼻、口腔、舌等部位治疗各种器质性疾病。

说明书

超声微泡造影剂形成毛细血管栓塞制备肿瘤药物的用途

一、技术领域

本发明涉及超声微泡造影剂用于形成毛细血管栓塞的用途。尤其是将超声微泡造影剂得到一种药物方面的用途，可以用于形成毛细血管栓塞而扼制或消除疾病，可在制备肿瘤药物等中应用。

二、背景技术

超声微泡造影剂是一种用于超声检测的试剂，主要用于超声心肌显影，参见“超声照射对声振微泡稳定性的影响”，查道刚等，第一军医大学学报 1999 年第 5 期第 19 卷，造影剂微泡浓度、大小是影响心肌声学显影最重要因素。研究报导了采用 $2 \times 2 \times 4$ 析因分析法分析不同超声照射条件对造影剂微泡浓度及直径的影响，即声波频率、能量以及照射时间对微泡浓度、大小的单独及交互作用。为临床静脉心肌声学造影检查时选择适宜的超声照射条件提供参考。结果是能量越大、照射时间越长，微泡破坏越多，平均直径越小；照射频率对微泡浓度影响不大，但影响微泡大小，频率越高，微泡越小。现有的超声微泡造影剂具有多种，如被美国 FDA 批准临床应用的造影剂 Albunex 和 Optison 等，其采用蛋白质包裹气体微泡可以通过肺循环到达左心完成心肌显影。又有氟碳微泡造影剂的制备，可以取 5% 人白蛋白溶液 10ml 装入塑料注射器中，使用进口声振仪处理。声处理过程中向白蛋白溶液内匀速注入氟碳气体。采用该方法制备得到的造影剂微泡直径为 $2.0 \sim 5.0 \mu\text{m}$ ，其中 $98\% < 10 \mu\text{m}$ ；微泡浓度为 $(1 \sim 2) \times 10^{12}$ 个/L。该造影剂经静脉注射后，在普通型超声仪上即可实现明显的心肌显影，另也用于其它诊断试剂，可以用于实验研究和临床诊断。其中诊断原理是：微泡回声强度与微泡半径的 6 次幂呈正相关，故认为浓度高、直径大的微泡造影剂其回声强度往往较高。

超声也成为瓣膜病的首选成像技术是因为它可提供有关评估瓣膜病的血流动力学、结构、功能、严重程度、可能的病因以及预后等方面的信息（南方医院网站）。

肿瘤组织中新生血管的形成是肿瘤迅速增殖和转移的重要条件之一，以血管为靶目标治疗肿瘤即行血管栓塞，切断血管生成的“休眠疗法”是近年来继手术、化疗及放疗后发展起来的一种新的肿瘤治疗方案，特别是在不能行手术切除的肿瘤治疗中为首选方案。这种治疗技术原理是使肿瘤维持在较小的细胞簇水平，使其转移能力低下并易受细胞免疫的攻击及化疗和放疗的破坏。现行通用的血管栓塞疗法由于手术和器械的限制只能作用于较大管径的动静脉，而对于直接营养肿瘤的微血管往往束手无策，远期效果不甚满意。

据国家卫生部最新统计资料表示,癌症已成为威胁人类生命健康的第一大病症。我国是拥有癌症患者较多国之一,现有患者已超过 200 万人,且呈不断上升趋势,每年新增患者人数约 160 万人,死亡 120 万人。导致死亡的主要原因是深部恶性肿瘤。目前,治疗癌症的基本方法有手术,放疗、化疗和免疫疗法,但这些治疗手段往往不能满足患者的治疗要求,且放疗、化疗易产生副作用。如何安全有效的治疗人体深部的恶性肿瘤,有效地抑制肿瘤生长成为人类与癌魔抗争的尖锐问题。低功率超声诱导微泡试剂致肿瘤血管栓塞疗法系统——一种全新的无创疗法,以其安全性和高效性适应了抗癌斗争的迫切需求,塑造了癌症患者的第二次生命。开创癌症治疗新纪元——低功率超声诱导微泡试剂致肿瘤血管栓塞疗法。

近年来,微泡试剂等微泡造影剂在超声影像诊断中的应用研究十分活跃。但利用微泡试剂等加强超声生物效应以用于治疗的研究,目前国内外均处于起步阶段。超声诱导微泡造影剂导致血管内血栓尤其是毛细血管的形成,国内外尚未见报告。

三、背景技术

本发明的目的是:将超声微泡造影剂得到一种药物方面的用途,可以用于形成毛细血管栓塞而扼制或消除疾病。

本发明方法是这样实现的:超声微泡造影剂用于形成毛细血管栓塞的用途,将超声微泡造影剂注入的方式作为形成毛细血管栓塞剂,在需要形成毛细血管栓塞的部位用超声波进行定位照射,选择性诱导形成区域微小血管栓塞。此区域毛细血管就会形成栓塞。作用的超声波没有特定要求,一般采用低能量和低频率的超声波,超声波本身不会给正常机体造成任何不良影响,超声微泡造影剂进行的药用的范围没有特定限制,

可以使用氟碳微泡造影剂,其制备是取人白蛋白溶液,使用超声振动仪。声处理过程中向白蛋白溶液内匀速注入氟碳气体。可以使用生理盐水制微泡造影剂,制备过程类同上述。

超声微泡造影剂注入的方式作为形成毛细血管栓塞剂,在需要形成毛细血管栓塞的部位用超声波进行作用。此区域毛细血管就会形成栓塞。作用的超声波没有特定要求,一般采用低能量和低频超声波。处理时间也很宽,没有特殊限定,一般在 0.5-60 分钟。

我们开展了使用低功率超声联合微泡试剂作用于带瘤动物,选择性诱导形成肿瘤周围微小血管栓塞,是一种新型高效微小血管栓塞的方法,从而为肿瘤的血管栓塞治疗提供新的药物和治疗途径。

超声空化可在短暂时间内使组织产生空化作用致细胞发生声孔效应,对周围大分子开放或被高温高压破碎。而生物体在通常情况下体液内的空化核的浓度很低,

产生空化效应需用高强度超声辐射,在有效杀灭靶组织的同时也造成周围组织损伤,选择性低,损伤大,而无法将其引入血管栓塞治疗。研究表明,在组织中含有微泡试剂时,低剂量超声即可产生过去高功率单纯超声才能诱导的声孔效应,目前已应用于加强血栓的消融。本发明在实验中使用的微泡试剂,最初用于超声诊断,它可随血流到达组织器官,提高局部组织的空化核含量。

简单的可以是生理盐水经处理使用,也可用生理盐水羟乙基淀粉代血浆作稀释液。羟乙基淀粉为大分子物质,可作为人血浆替代用品用于治疗血容量不足时扩充血容量。血浆或人血白蛋白的超声造影剂在临床研究中已广泛应用。列微显(德国先林灵公司产品)也是用大分子的脂肪酸作为超声造影剂的主要成分。这些大分子物质在超声造影剂中起到包裹、黏附、稳定和携带气泡的作用,因此在目前的超声造影剂中得到普遍地应用。

我们在实验中仅用低功率的超声辐射,即可使微泡产生空化,破碎微血管管壁和部分周围组织,激活内源或外源性凝血,诱发大面积毛细血管血栓形成,阻断作用区域的直接血液供给途径;而没有微泡试剂的区域,少有血栓形成。实验中发现,单纯超声辐射作用引起的血管栓塞率较低,仅有34.15%的血管发生了不同程度的栓塞;超声+微泡试剂作用时,血管栓塞率显著提高,达到89.11%。

本发明的特点是:显著效果,微泡试剂药物本身对人体无毒无害,本发明具有良好的临床应用前景和社会效益。药物包括治疗方法无损伤,无全身毒性副作用,疗效确切,适宜于各种分期的恶性肿瘤,除肺部肿瘤外的腹腔、盆腔、乳腺等体表的恶性肿瘤,操作方便,可重复治疗,易于推广。此外,由于该疗法无全身毒性副作用,不产生直接的细胞毒作用,还可用于良性肿瘤的治疗。

四、附图说明

图1为本发明方法所附装置的结构示意图

图2为本发明肿瘤血管栓塞照片对比

图2A正常肝脏组织经单纯超声作用,无血管栓塞形成

图2B肿瘤组织经单纯超声作用后,无血管栓塞

图2C 肿瘤组织经超声+微泡剂作用后,可见血管栓塞

图3~5为本发明肿瘤血管栓塞照片对比

图3A 肿瘤组织经单纯超声作用后立即处死,无血管栓塞和肿瘤坏死。图3B 肿瘤组织经单纯超声作用后1小时,无血管栓塞和肿瘤坏死。

图4A肿瘤组织经超声+微泡剂作用后立即处死,见血管栓塞和肿瘤坏死

图4B 肿瘤组织经超声+微泡剂作用后1小时,见血管栓塞和肿瘤坏死。图4C 肿瘤组织经超声+微泡剂作用后2小时,见血管栓塞和肿瘤坏死。

图 4D 肿瘤组织经超声+微泡剂作用后 1 天，见血管栓塞和肿瘤坏死。以上照片的左为 10*10 的照片，右为 10*20 的照片。

图 5 为重复超声+微泡剂组（每日一次，共 3 天）后处死可见明显的肿瘤坏死伴出血。图 5 照片左为 4*10 的照片，右为 10*10 的照片。超声微泡造影剂注入的方式作为形成毛细血管栓塞剂，在 CT 或 B 超的引导下确定需要栓塞的区域，或目直视下选择诱导区域。典型的如肿瘤区域，超声波能量直接通过接触的体表向充有超声微泡造影剂的区域进行超声能量传递，毛细血管就会形成栓塞。

作用的超声波采用低能量和低频率的超声波较好，如 20-50kHz 即可，超声换能器的输出功率约为 1-100W，此能量注入，超声波本身不会给正常机体造成任何不良影响，各种超声微泡造影剂均可以成为本发明的药用用途。

可以使用氟碳微泡造影剂，其制备是可以取 5% 人白蛋白溶液 10ml 装入塑料注射器中，使用进口声振仪处理。声处理过程中向白蛋白溶液内匀速注入氟碳气体。采用该方法制备得到的造影剂微泡直径为 $2.0 \sim 5.0 \mu m$ ，其中 $98\% < 10 \mu m$ ；微泡浓度为 $(1 \sim 2) \times 10^{12}$ 个/L。该造影剂经静脉注射：超声微泡造影剂的注入量为：1-10ml/Kg 体重的较大范围，但具体与需控制疾病需控制的区域和性质有关。

超声微泡造影剂注入的方式作为（1）动脉注射；（2）静脉注射；（3）动静脉插管或留置导管注射；（4）局部注射。

处理时间也很宽，一般在 0.5-60 分钟。在动物试验时时间段 20、30 分钟没有显著区别。

超声微泡造影剂进行的药用的范围是：氟碳微泡造影剂，生理盐水制微泡造影剂以及如下超声微泡造影剂：

- 1) Albunex 人体白蛋白包膜气泡液体, (Molecular Biosystems Inc. USA)
- 2) fso69 包膜气泡液体, (Molecular Biosystems Inc. USA)
- 3) SHU454 半乳糖气泡液体, (ScheringAG German)
- 4) SHU508 半乳糖气泡液体, (ScheringAG German)
- 5) QW3600 微泡造影剂 (Sonos Pharmaceuticals Cosla Mesa)

本发明用于各种恶性肿瘤、良性肿瘤、原因不明的新生物、赘生物，以及治疗性梗塞作用于小血管、深部血管，包括 肝脏、肾脏、脾脏、胰腺、乳房、前列腺、子宫、子宫颈、输卵管、甲状腺、皮下软组织、肌肉、胸腹壁、鼻、口腔、舌等部位治疗各种器质性疾病。

说明书附图

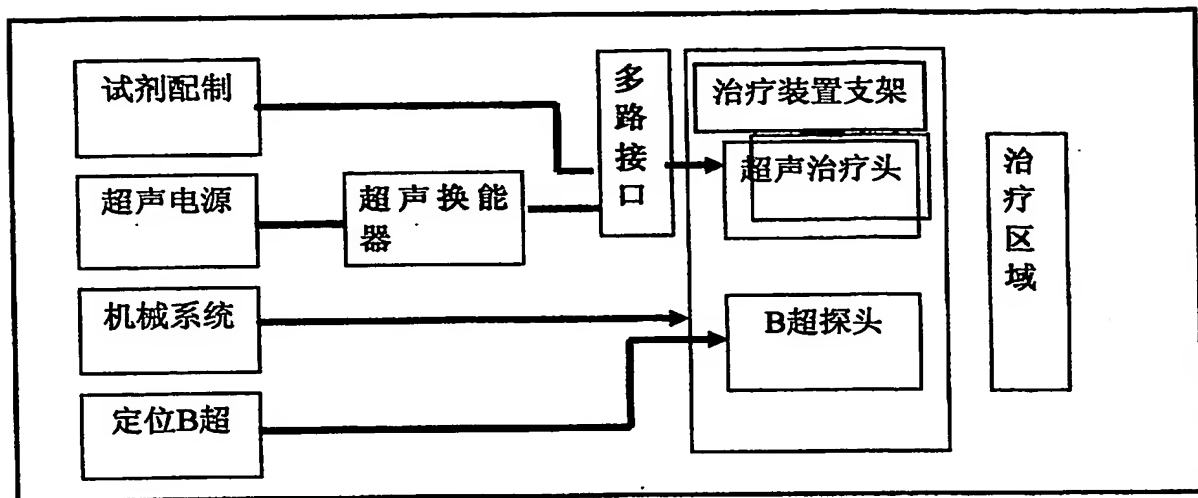


图 1



图 2A



图 2B



图 2C

03-08-28

10



图 3A



图 3B

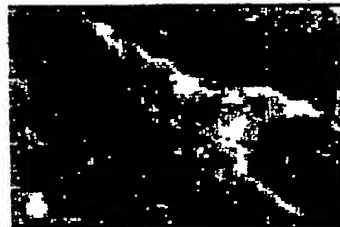


图 4A

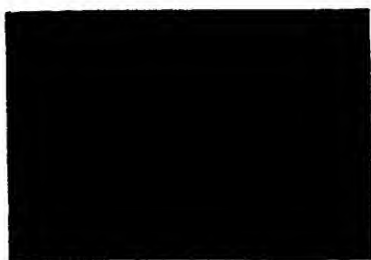


图 4B



图 4C

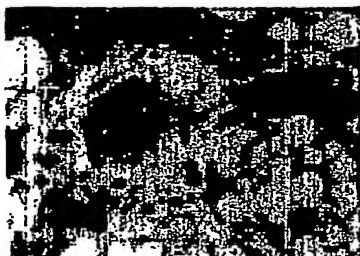


图 4D



图 5

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.